Trichomonas vaginalis – ein parasitärer Erreger einer Geschlechtskrankheit

Julia WALOCHNIK & Horst ASPÖCK

Denisia **6**, zugleich Kataloge
des OÖ. Landesmuseums,
Neue Folge Nr. **184** (2002), 145-161

Abstract:

Trichomonas vaginalis – a parasite causing a venereal disease

The flagellated unicellular parasite *Trichomonas vaginalis* is the causative agent of trichomonosis, which is considered to be the most prevalent sexually transmitted disease, with an estimated 170 million new cases per year. Although both sexes are infected equally, clinical manifestations of the disease occur predominantly in females.

Trichomonads, like several other protozoan parasites, have no cyst stage. The flagellated trophozoite exhibits a typical pear-shaped morphology with a rounded anterior and a pointed posterior end. *T. vaginalis* possesses five flagella and shows a characteristic quivering motility. Trichomonads lack mitochondria and peroxisomes and have thus long been regarded as the most primitive eukaryotes. However, several studies indicate that the metabolic organelles of the trichomonads, the socalled hydrogenosomes, are in fact derivates of mitochondria.

Key words: *Trichomonas*, STDs, protozoa, flagellates, hydrogenosomes.

Einleitung

Die Trichomonaden sind weltweit verbreitete, begeißelte Einzeller, die lange Zeit als die ursprünglichsten Eukaryoten überhaupt angesehen wurden. Dennoch stellen sie durchaus hochkomplexe Organismen dar, nicht nur unter dem Gesichtspunkt ihrer biochemischen Leistungen, sondern auch was ihren Pathomechanismus betrifft.

Mit einigen Ausnahmen handelt es sich bei den Trichomonaden um vollkommen harmlose Kommensalen, welche im Darmtrakt von einer ganzen Reihe von Tieren leben. Beim Menschen kommen insgesamt 5 Spezies aus der Verwandtschaft der Trichomonaden vor, jedoch kommt von diesen allein der Art *Trichomonas vaginalis* tatsächliche medizinische Bedeutung zu. *T. vaginalis* ist der Erreger der Trichomonose, einer sexuell übertragbaren Infektion des Genitaltraktes. Die Trichomonose wird als die häufigste Geschlechtskrankheit überhaupt angesehen, weltweit treten etwa 170 Millionen neue Fälle pro Jahr auf. Auch in Mitteleuropa ist die Trichomonose eine durchaus nicht seltene Infektionskrankheit – laut WHO treten im westlichen Europa jährlich 11 Millionen neue Fälle auf.

Historisches

Die erste Beschreibung von *T. vaginalis* erfolgte bereits vor 150 Jahren, im Jahre 1836, durch Alfred DONNÉ. Da er glaubte, dass dieser Parasit Eigenschaften der protozoischen Genera „*Tricodes*" und „*Monas*" in sich vereine, nannte er ihn „*Tricomonas*", oder vielmehr *Trichomonas*. Er gab diesem Organismus den Beinamen *vaginalis*, obwohl er sogar im Titel seiner Arbeit deutlich herausstrich, dass er sowohl in weiblichen als auch in männlichen Genitalsekreten zu finden sei. Die Beschreibung von *T. vaginalis* war eine der ersten, in der ein bestimmter Mikroorganismus in direkten kausalen Zusammenhang mit einer systemischen Krankheit des Menschen gebracht wurde.

Zwar hatte bereits der dänische Naturforscher Otho Fridericus MÜLLER im Jahre 1773 Trichomonaden isoliert, diese wurden aber später von DOBELL als *Trichomonas tenax* klassifiziert. Ernst HAECKEL beschreibt *Trichomonas*, in diesem Fall *Trichomonas intestinalis*, in seinem wunderbaren Werk „Kunstformen der Natur" als: „Eine spindelförmige Geißelzelle, welche isoliert in großer Menge als Parasit im Darmkanale vieler Wirbeltiere lebt. Die schwimmende Zelle ist an beiden Enden zugespitzt und trägt hinten meist eine Geißel, vorn 2-4 Geißeln. Ein schwingendes Band oder eine undulierende Membran zieht schräg über den Körper..." und hat diesen Organismus als Fig. 4 auf seiner 13. Tafel dargestellt (Abb. 1). Der Deutsche Zoologe Otto BÜTSCHLI (1848-1920), Professor an der Universität Heidelberg, gilt als der „Architekt der Protozoologie", er schuf mit seinem Werk „Protozoa" in den 1880er Jahren das erste dreibändige Lehrbuch über Protozoen. Er strebte nicht nur eine möglichst genaue Beschreibung der verschiedenen Familien und Gattungen an, sondern versuchte auch, diese miteinander in Bezug zu bringen und die Evolution der eukaryoten Zelle zu erklären. BÜTSCHLI stellte eine entwicklungsgeschichtliche Beziehung zwischen den Amöben und den Flagellaten her und schuf 1910 den Terminus „Undulipodia", um herauszustreichen, dass Flagellen und Pseudopodien einen gemeinsamen evolutionären Ursprung haben.

Erst die Einführung der Elektronenmikroskopie kurz vor der Mitte des 20. Jahrhunderts ermöglichte die Aufklärung der 9 x 2 + 2 Struktur, welche in allen eukaryoten Geißeln gegeben ist, und vor etwa 25 Jahren die Entdeckung der Hydrogenosomen, jener Organellen, welche für alle Trichomonaden charakteristisch sind.

Die Trichomonose konnte lange Zeit nur lokal behandelt werden. Diese Behandlung führte zwar meist zu symptomatischer Erleichterung, nie aber zur vollständigen Ausheilung der Krankheit, da die angewendeten Sub-

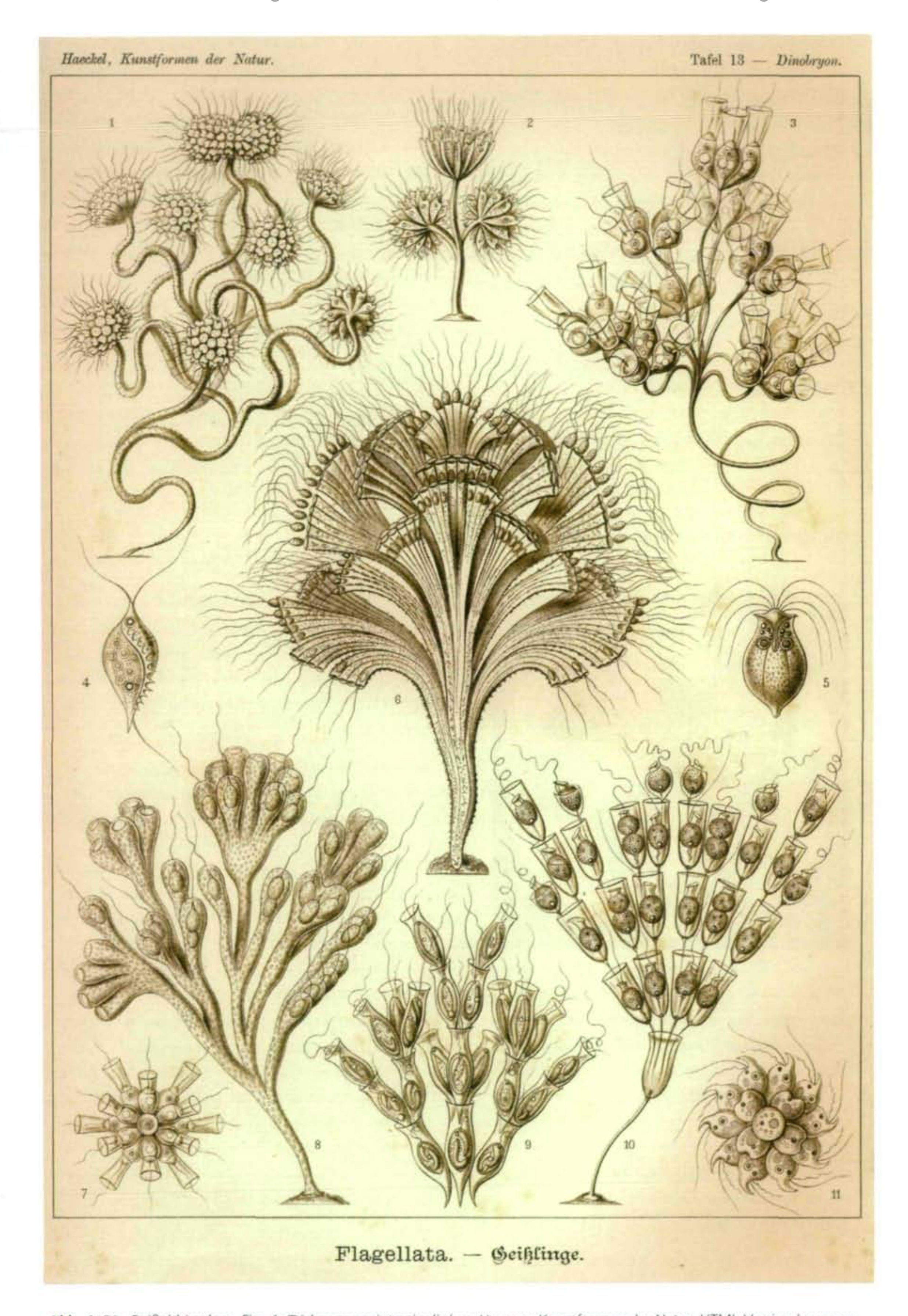


Abb. 1: Die Geißelthierchen. Fig. 4: *Trichomonas intestinalis* (aus Haeckel: Kunstformen der Natur. HTML-Version herausgegeben von Stüber 1999).

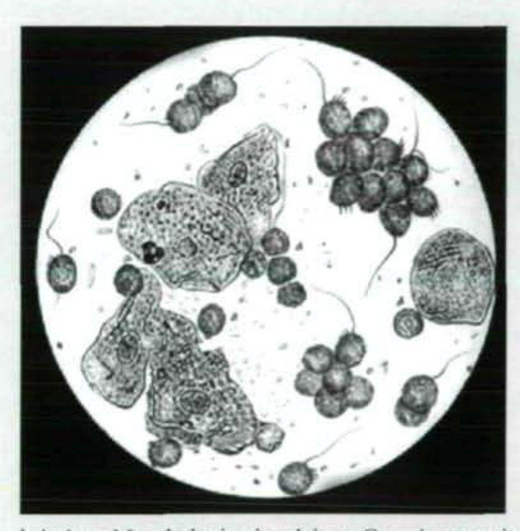
stanzen nicht in das Vaginal-Epithel, den Harnleiter, die Skene-Gänge und die Bartholin-Drüsen, wo sich der Parasit aufhält, einzudringen im Stande waren. Außerdem gab es keinerlei Therapeutikum für den Mann, sodass es zumeist sehr bald zu einer Reinfektion kam. Erst 1959 wurde jener Wirkstoff für die Behandlung der Trichomonose entdeckt, der heute das Therapeutikum der Wahl darstellt – das Metronidazol (COSAR & JULOU 1959) (siehe Kasten, p. 157). Allerdings musste bereits 1979 erkannt werden, dass es auch Metronidazol-resistente Stämme gibt (KULDA 1999).

3 Systematik und Evolution

Ernst HAECKEL (1834-1919) reihte die Trichomonaden in den Stamm der Urtiere (Protozoa) und innerhalb dieser zu der Hauptklasse der Infusionstiere (Infusoria) und der Klasse der Geißlinge (Flagellata). Er beschrieb die Geißeltiere als aus einer einfachen Zelle bestehend, welche an einer Stelle ihres Körpers eine oder zwei, selten mehrere Geißeln trägt. Das Taxon Flagellata war bereits 1853 von COHN etabliert worden, und zwar für alle einzelligen Organismen, welche Geißeln aufweisen. BÜTSCHLI (1883-1887) konkretisierte dieses Kriterion und setzte hinzu, dass für eine korrekte Klassifizierung zu dem Taxon Flagellata, ein Organismus diese Geißeln zumindest in den Hauptstadien seines Lebenszyklus aufweisen müsse. So wurde eine Unterscheidung zwischen „echten Flagellaten" und „Schwärmer-Stadien", wie etwa Gameten, möglich.

Schon bald erkannte man allerdings, dass sich die Trichomonaden, aber auch die Giardien, von allen anderen Flagellaten dadurch unterscheiden, dass sie keine Mit-

Die allererste Photographie eines Einzellers



Alfred Francois DONNÉ (1801-1878) wurde 1801 in Paris geboren. DONNÉ war der Leiter der Pariser Charité und war ein herausragender Mikroskopiker. Er gilt als der Entdecker der menschlichen Blutplättchen, und durch ihn erfolgte im Jahre 1837 die Erstbeschreibung von *Trichomonas vaginalis*.

DONNÉ arbeitete in Paris, in der Zeit als DAGUERRE seine neuen und wunderbaren Photographien herausbrachte. Die Photographier-Technik von DAGUERRE, welche dieser 1839 patentieren ließ, war ein unglaublicher Fortschritt zu der von NIÉPCE erfundenen „Camera Obscura" und begeisterte damals ganz Mitteleuropa. DONNÉ kam nun auf die Idee, diese neue Technik für die Mikrophotographie zu adaptieren und somit geradezu eine Revolution der deskriptiven Morphologie einzuleiten. Gemeinsam mit Leon FOUCAULT errichtete er das „microscope daguerréotype" und ermöglichte dadurch das Entstehen der allerersten wissenschaftlichen Photographien. Die Technik basierte darauf, dass eine versilberte Kupferplatte Halogen-Gas ausgesetzt wurde und so lichtempfindliche Salze (Silber-Iodid oder Silber-Bromid) entstanden. Obwohl damals Belichtungszeiten von einigen Minuten die Regel waren, entwickelten DONNÉ und FOUCAULT eine Technik, die nur 4-20 Sekunden Belichtung erforderte. Allerdings funktionierte dieses Photomikroskop nur mit Sonnenlicht. Das Bild wurde dann in Bädern von Quecksilber und Goldchlorid entwickelt und fixiert. DONNÉ bereitete Ausstriche von verschiedenen Körperflüssigkeiten und etablierte 1844 mit seinem berühmten Werk „Die Mikroskopie als Hilfswissenschaft der Medizin. Mikroskopische Anatomie und Physiologie der tierischen Flüssigkeiten" (Originaltitel: „Cours de microscopie complémentaire des études médicales, anatomie microscopique et physiologie des fluides de l'économie") die Photographie als Mittel der Darstellung in der Medizin (CAMPBELL 2001).

Auch wenn TALBOT und READE in England schon wenige Jahre früher mikroskopische Photos gemacht hatten, so hatte noch nie zuvor jemand derartig kleine Organismen wie Protozoen photographiert und es sollte noch 30 Jahre dauern, bis Robert KOCH die ersten Bakterien, nämlich *Bacillus anthracis*, photographierte.

Tab. 1: Klassifizierung der Trichomonaden (nach CAVALIER-SMITH 1998).

Reich	Protozoa						
Unterreich	Archezoa						
Phylum	Trichozoa						
Subphylum	Parabasala						
Ordnung	Trichomonadida						
Familie	Monocercomonadidae			Trichomonadidae			
Gattung	*Monocercus*	*Histomonas*	*Dientamoeba*	*Trichomonas*	*Tetratrichomonas*	*Tritrichomonas*	*Pentatrichomonas*
Art	*M. ruminantium*	*H. meleagridis*	*D. fragilis*	*T. vaginalis* *T. hominis* *T. tenax* *T. gallinae*	*T. ovis*	*T. foetus* *T. suis* *T. equi*	*P. hominis* *P. gallinarum*

ochondrien aufweisen. Da man davon ausging, dass Einzeller, denen funktionstüchtige Mitochondrien fehlen, so wie *Giardia* (siehe Kapitel „Giardia"), *Trichomonas* und auch *Entamoeba* (siehe Beitrag „Amöben"), zu den ganz primitiven Eukaryoten gehören und sich diese Einzeller vom Eukaryoten-Baum abgespalten haben, bevor sich die Mitochondrien durch Endosymbiose gebildet haben (siehe dazu auch Beitrag „Phylogenie"), gründete CAVALIER-SMITH 1983 für diese Gruppe das Unterreich der Archezoa (CAVALIER-SMITH 1987). Interessanterweise haben aber molekularbiologische Untersuchungen gezeigt, dass Trichomonaden im Zellkern Gene besitzen, welche aller Wahrscheinlichkeit nach mitochondriellen Ursprungs sind. Solche wurden später auch in *Giardia* und den Mikrosporidien entdeckt. Zu ihnen gehören die Gene für die Adenylat-Kinase, für die 10, 60, und 70 kD Hitzeschock-Proteine (Hsp10, cpn60, Hs70), für die Triose-Phosphat-Isomerase und für die Valyl-tRNA-Synthetase (EMBLEY & HIRT 1998). Da bei Mitochondrien-besitzenden Organismen ein Großteil der mitochondriellen Gene während der Evolution in den Zellkern der Wirtszelle transferiert wurde, sprechen die mitochondriellen Gene im Zellkern der Trichomonaden dafür, dass diese einst Mitochondrien besessen haben, diese aber später, in Anpassung an ihre parasitäre Lebensweise, verloren haben. Allerdings schließt diese Tatsache nicht aus, dass *Trichomonas* trotzdem einen sehr ursprünglichen Eukaryoten darstellt.

In seinem Standardwerk „A revised six-kingdom system of life" erhält CAVALIER-SMITH (1998) das Unterreich der Archezoa aufrecht und teilt dieses in zwei Phyla, die Metamonada, zu denen er *Giardia* und *Chilomastix* zählt, und die Trichozoa. Die Trichozoa gliedert er in die Anaeromonada, mit *Trimastix*, und in die Parabasala, mit *Trichomonas* und *Trichonympha* (Tab. 1).

Trotz unterschiedlicher metabolischer Fähigkeiten, bilden alle untersuchten Stämme von *Trichomonas vaginalis* ein Monophylum. Interessanterweise spiegelt der Grad der Verwandtschaft die Empfindlichkeit gegenüber Metronidazol wider. Hingegen scheint kein Zusammenhang zwischen Verwandtschaftsgrad und geographischem Ursprung oder Virulenz zu bestehen (HAMPL et al. 2001). Molekularphylogenetische Studien sprechen dafür, dass die gesamte Familie der Trichomonadinae eine robuste monophyletische Gruppe darstellt (DELGADO-VISCOGLIOSI et al. 2000). 18S rDNA-Analysen weisen darauf hin, dass die Radiation der Trichomonadida erst in jüngerer Zeit vonstatten ging, möglicherweise gekoppelt mit der Radiation ihrer tierischen Wirte. Außerdem gibt es Hinweise dafür, dass die nächsten Verwandten der Trichomonadida bestimmte, bis heute unidentifizierte Protisten, welche im Enddarm der Termite *Reticulitermes flavipes* leben, sind (GUNDERSON et al. 1995).

Die Evolution der Trichomonaden, welche immer auch eine zentrale Frage in der Aufklärung der Entstehung der eukaryoten Zelle war, ist noch immer nicht restlos geklärt. Heute geht man also davon aus, dass *Giardia* und die Mikrosporidien früher Mitochondrien besessen haben und diese aber in Anpassung an ihre Lebensweise sekundär verloren haben, während Trichomonaden ihre Mitochondrien in Hydrogenosomen umgewandelt haben. Das Fehlen von Organellen zeigt also nicht notwendigerweise einen ursprünglichen Status an, sondern ist sehr oft in einer sekundären Anpassung an die Umweltbedingungen, als Spezialisation, begründet. Phylogenetische Analysen an Hydrogenosomen-besitzenden Ciliaten und Hydrogenosomen-besitzenden Pilzen sprechen dafür, dass sich diese auch von aeroben Vorfahren mit Mitochondrien ableiten.

Dennoch stellen die Trichomonaden vermutlich eine der ersten vom Eukaryoten-Baum abzweigenden Entwicklungslinien dar. Dies wird von zahlreichen molekularbiologischen Untersuchungen und insbesondere auch durch 18S rDNA-Analysen gestützt (GUNDERSON et al. 1995).

Eine zweite Theorie, wäre die sogenannte „Big-Bang" Theorie, welche die Entstehung aller großen Eukaryoten-Gruppen auf ein einmaliges, explosionsartiges Diversifikations-Ereignis zurückführt, wobei diese Entwicklung so schnell vorangeschritten sein könnte, dass eine genaue Auflösung der Reihenfolge nicht mehr möglich ist (siehe dazu auch p. 121). Die „Cambrian Explosion" geht davon aus, dass alle großen Metazoen-Taxa während einer Zeitspanne von weniger als 20 Millionen Jahren im frühen Kambrium erstmals aufgetreten sind (EMBLEY & HIRT 1998). Das frühe Abzweigen der Trichomonaden und der Giardien in 18S rDNA-Bäumen wäre dann mit der sogenannten „long branch attraction", durch die lange Äste immer und unabhängig von deren phylogenetischer Verwandtschaft eine Gruppe bilden, erklärbar. So könnten diese beiden Gruppen also zeitgleich mit allen anderen Eukaryoten-Gruppen entstanden sein. Interessanterweise, bestätigen auch weder RPB1 noch EF-2 noch EF-1? Analysen das Abzweigen von *Giardia* und *Trichomonas* vor den anderen Eukaryoten.

Es gibt einige Hinweise darauf, dass es sich bei *Giardia* und *Trichomonas* um Schwestergruppen handelt. Eine Verwandtschaft von *Giardia* und *Trichomonas* würde auch die Theorie des sekundären Mitochondrien-Verlustes bei *Giardia* unterstützen, wenn man davon ausgeht, dass die Hydrogenosomen bei *Trichomonas* tatsächlich abgewandelte Mitochondrien darstellen. Diese sogenannte Hydrogen-Hypothese unterstützt die Theorie, dass die Eukaryoten dadurch entstanden sind, dass ein Vertreter der Archaea ein Proteobakterium aufgenommen hat und anschließend sich aus diesem Proteobakterium sowohl die Mitochondrien und als auch die Hydrogenosomen entwickelt haben (EMBLEY & HIRT 1998).

4 Biologie

4.1 Verbreitung

Trichomonas vaginalis ist weltweit verbreitet und gehört neben *Toxoplasma gondii* und *Giardia lamblia* zu den drei häufigsten pathogenen Protozoen in Mitteleuropa. *Trichomonas vaginalis* lebt auf der Oberfläche der Urogenital-Schleimhäute und da dieser Erreger über kein Stadium außerhalb des Menschen verfügt, ist er in seiner Verbreitung an keinerlei äußere Faktoren, wie Temperatur oder Luftfeuchte gebunden. Die Übertragung erfolgt beim Geschlechtsverkehr direkt von Mensch zu Mensch. Abhängig vom vorherrschenden Lebens- und Hygienestandard und der Promiskuität sind laut WHO in manchen Teilen der Welt bis zu 50 % der sexuell aktiven Bevölkerung mit *T. vaginalis* infiziert.

Alle Trichomonaden sind obligat parasitisch. Sie besiedeln den Darmtrakt oder das Urogenitalsystem von Vertebraten, aber auch von Invertebraten und ernähren sich hier vor allem von Bakterien und Detritus. Die Trichomonaden sind aerotolerante Anaerobier und somit an ein Leben im Darmtrakt oder Urogenitalsystem angepasst. *T. vaginalis* hat ein pH-Optimum von 5,4-6,0 und dieses entspricht dem Milieu, das die begleitende Milchsäurebakterienflora erzeugt. Trichomonaden sind ausgesprochen empfindlich gegenüber Austrocknung. Sie können in Leitungswasser bis zu 24 Stunden überleben, gehen allerdings im Badewasser wegen des zu niederen osmotischen Wertes und in Schwimmbädern mit erhöhtem Chlorzusatz (44 mg/l) innerhalb nur weniger Minuten zugrunde. Da bei einigen Vertretern der Trichomonadida Zysten gebildet werden, geht man davon aus, dass bei *T. vaginalis* die Fähigkeit, Zysten zu bilden, als Anpassung an die strikt parasitische Lebensweise und die direkte Übertragung von Mensch zu Mensch, sekundär verloren gegangen ist.

4.2 Lebenszyklus

Trichomonas vaginalis bildet keine Zysten – dieser Parasit kommt also nur im Trophozoitenstadium vor. Der Trophozoit von *T. vaginalis* besitzt 5 Geißeln und das Schlagen der Geißeln bewirkt eine charakteristische taumelnde Fortbewegung. Der Trophozoit ist außerdem zur Teilung und zur Nahrungsaufnahme befähigt. Trichomonaden besitzen keinen Zellmund, die Zelloberfläche ist aber zur Phagozytose befähigt. Die Aufnahme von gelösten Nährstoffen erfolgt in der hinteren Region der Zelle durch Pseudopodien-ähnliche Fortsätze. Die Trichomonaden vermehren sich durch longitudinale Zweiteilung.

Bei der Zellteilung wird die Kernmembran nicht aufgelöst. Die Teilung des Kernes erfolgt durch die sogenannte Kryptopleuromitose, bei der sich die Teilungsspindel außerhalb des Kernes befindet. Zunächst wird das Axostyl aufgelöst, dann verdoppeln sich die Geißeln und die Kernteilung beginnt. Dies geschieht durch Bildung zweier Attraktophoren auf beiden Seiten des Kernes, welche dann die Teilungspole werden. An diesen Attrakto-

phoren entstehen chromosomale Mikrotubuli, die sich bis in den Kern ziehen und an den Zentromeren der Chromosomen angreifen. Außerdem ist eine sogenannte Paradesmose, eine extranukleare Spindel zwischen den Attraktophoren ausgebildet. Diese extranukleäre Spindel verlängert sich, die Kerne und die zugehörigen Geißelsets wandern an verschiedene Zellpole und anschließend kommt es zur Zellteilung. Jede Tochterzelle produziert dann die fehlenden Organellen. In einer sich teilenden Kultur können zumeist, neben den normalen tropfenförmigen, begeißelten Trichomonaden, auch noch überdimensionierte rundliche Formen, mit oder ohne Geißeln und oft mit multiplen Kernen, beobachtet werden. Früher nahm man an, dass es sich bei diesen Formen um „abnorme" Trichomonaden oder um Pseudozysten handelt. Heute geht man allerdings davon aus, dass es sich hierbei um besondere Entwicklungsstadien handelt. Diese großen runden Formen scheinen sich auch nicht durch mitotische Teilung sondern durch amitotische Sprossung zu vermehren (ABONYI 1995).

T. vaginalis wird beim Geschlechtsverkehr von einem Partner auf den anderen übertragen und gelangt so in einen neuen Wirt. Dieser Parasit benötigt also weder einen Vektor noch ein Dauerstadium.

4.3 Morphologie

Trichomonas vaginalis ist ein begeißelter Einzeller der nur in einem Stadium, nämlich dem Trophozoitenstadium vorkommt. Der Trophozoit von *T. vaginalis* ist durchschnittlich 7 µm (5-12 µm) breit und 15 µm (8-25 µm) lang und weist eine tropfenförmig bis ovale Gestalt auf (Abb. 2, 3a), nimmt jedoch eine eher amöboide Gestalt an, wenn er sich an vaginalen Epithelzellen anheftet (Abb. 3b). Die Morphologie von *T. vaginalis* kann sich außerdem je nach den physiochemischen Bedingungen etwas verändern.

T. vaginalis verfügt über 5 Geißeln, von denen sich 4 am Vorderende befinden und als Zuggeißeln fungieren. Die fünfte und längste Geißel ist die Schleppgeißel und bildet den Randfaden der undulierenden Membran. Das Ende dieser Geißel hängt nicht frei nach hinten, sondern ist in der Pellicula verankert. Die undulierende Membran ist durch eine nicht-kontraktile sogenannte Costa versteift. Die Costa inseriert an den Basalapparaten der zweiten freien und der Schleppgeißel und dient der Stabilisierung der undulierenden Membran. Die undulierende Membran erstreckt sich über zwei Drittel der Zelle und hat bei *T. vaginalis* eine Oberflächenfalte, die mäanderförmig

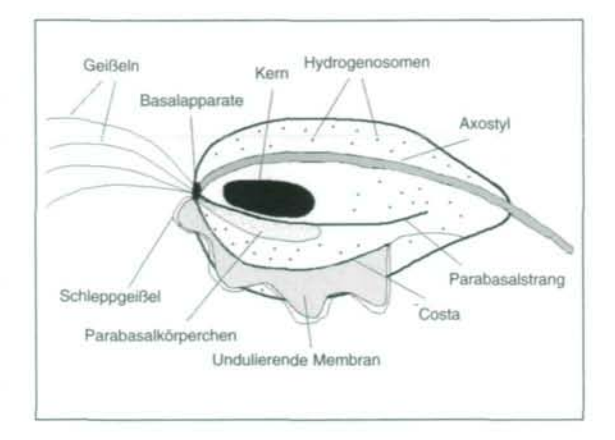


Abb. 2: Schematische Darstellung von *T. vaginalis*.

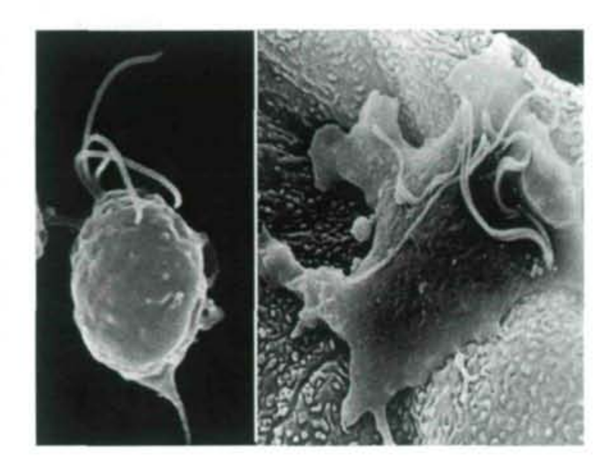


Abb. 3: Rasterelektronenmikroskopische Abbildungen von *Trichomonas vaginalis*. *T. vaginalis* seitlich (aus MEHLHORN & PIEKARSKI 1998) (**a**); *T. vaginalis* beim Anheften an eine Epithelzelle (**b**) (aus ARROYO et al. 1993).

von der Geißel umgeben ist.

Im Zellplasma befinden sich der Zellkern, das Zytoskelett und die Hydrogenosomen (Abb. 4). Außerdem verfügt *T. vaginalis* über Glykogen-Körnchen und lysosomenartige Organellen, sowie über Phagosomen. Der Zellkern weist ein homogenes Karyoplasma auf und liegt am vorderen Ende unmittelbar unter den Geißelansätzen. Der Kern von *T. vaginalis* ist, wie auch bei anderen Eukaryoten, von einer porenhaltigen Kernmembran umschlossen. Direkt am Kern setzt eine dünne hyaline, stabförmige und leicht asymmetrische Struktur, das sogenannte Axostyl an, welches die Zelle vom Kern bis zum Hinterende durchzieht und den Parasiten in zwei Hälften teilt. Das Axostyl beginnt vorn mit einer halbmondförmigen Pelta und durchbricht die Zelle am Hinterende mit einer scharfen Spitze. Es wird vermutet, dass diese Struktur dem Verankern der Zelle an den vaginalen Epithelzellen dient. Das Axostyl und die Pelta bestehen aus je einer Reihe miteinander verbundener Mikrotubuli, und bilden miteinander

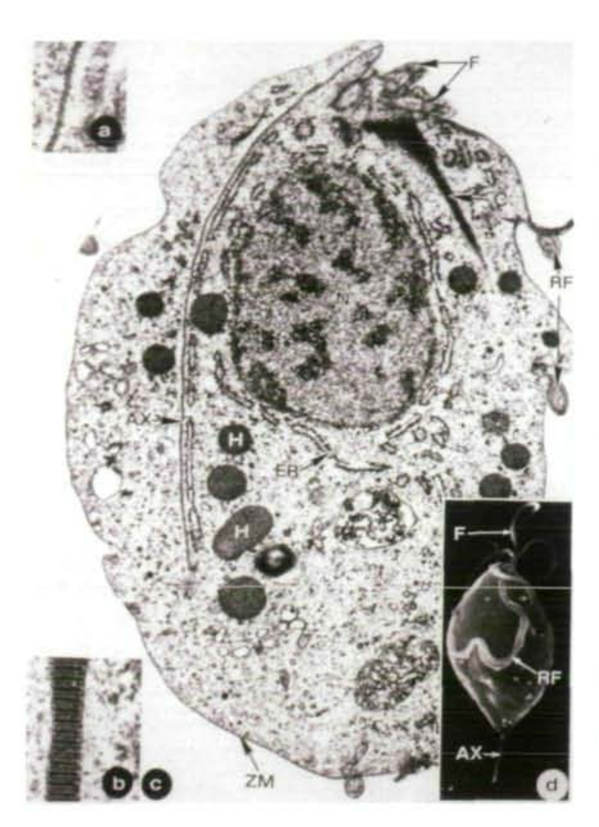


Abb. 4: Transmissionselektronenmikroskopische Aufnahmen von *Trichomonas vaginalis* (**a-c**). Vergrößerung des Axostyls (**a**); Vergrößerung der Costa (**b**); Längsschnitt durch *T. vaginalis* (**c**); REM-Aufnahme von *T. vaginalis* (**d**) (aus MEHLHORN & PIEKARSKI 1998).

eine Art Rinne, in der der Kern und auch die zwei Parabasalkörper liegen. Die Pelta umschließt die Basalkörper der Geißeln teilweise, ohne aber direkten Kontakt mit ihnen aufzunehmen. Bei den Parabasalkörpern handelt es sich um quergestreifte filamentöse Elemente, welche aus großen Diktyosomen und Fibrillen aufgebaut sind und vermutlich dem Golgi-Apparat höherer Organismen entsprechen.

Das Zytoskelett von *T. vaginalis* besteht aus Tubulin und Aktin-Fasern. Es gibt verschiedene Typen von Tubulin innerhalb einer Trichomonaden-Zelle (PETRIN et al. 1998). Die im Zellplasma liegende Costa, Pelta, Parabasalstränge und das Axostyl dienen als stabilisierende Elemente.

Trichomonaden besitzen keine Mitochondrien oder Peroxisomen, dafür aber sogenannte Hydrogenosomen (siehe Kasten p. 153). Dies sind etwa 1 µm große, von einer Doppelmembran begrenzte Zellorganellen, die der Energiegewinnung dienen. Heute geht man davon aus, dass diese Hydrogenosomen sich aus den Mitochondrien gebildet haben und auch viele dieser Stoffwechselfunktionen erfüllen.

4.4 Metabolismus

Zwar ist *Trichomonas vaginalis* in vieler Hinsicht ein typischer Eukaryot, jedoch unterscheidet sich dieser Parasit in seinem Energie-Metabolismus ganz deutlich von den meisten anderen Eukaryoten. Vielmehr weist der sehr ursprüngliche Energie-Metabolismus von *T. vaginalis* bemerkenswerte Ähnlichkeiten zu dem von anaeroben Bakterien auf, und dies spricht unter anderem auch dafür, dass es sich bei Trichomonaden um ausgesprochen frühe eukaryote Organismen handelt. Den Trichomonaden fehlt die Fähigkeit zur Nukleinsäure-Synthese. Trichomonaden besitzen außerdem keine Mitochondrien – sie können Glukose nur unvollständig oxidieren – und, da sie auch keine Peroxisomen besitzen, kann H_2O_2 nicht abgebaut werden

Da Trichomonaden Purine und Pyrimidine nicht selbst synthetisieren können, müssen sie die Nukleotide aus der Nahrung herstellen. Sie verwerten Purin-Nukleoside direkt durch Adenosin- und Guanosin-Kinasen. Auch können sie Pyrimidine nicht, wie andere Organismen, aus Aspartat, Orotat und Bikarbonat herstellen, sondern müssen Cytidin, Uridin und Uracil, und bis zu einem gewissen Grad auch Thymidin aus der Nahrung in ihren Nukleotid-Pool aufnehmen. Nukleoside (aber nicht Nukleotide) werden von *T. vaginalis* durch die Zellmembran geschleust. Intrazellulär werden die Nukleoside dann rasch zu Nukleotiden umgebaut.

Kohlenhydrate werden fermentativ im Zellplasma und in den sogenannten Hydrogenosomen (siehe Kasten) abgebaut. Trichomonaden sind aerotolerante Anaerobier. Als Stoffwechselprodukte entstehen Azetat, Laktat, Malat, Glycerol, CO_2, und, unter anaeroben Bedingungen, H_2. Die Glukose wird zuerst im Zellplasma in Phosphoenolpyruvat umgewandelt und dann über den Embden-Meyerhoff-Parnas-Weg zu Pyruvat abgebaut. Das Pyruvat schließlich wird in die Hydrogenosomen transportiert und dort oxidativ zu Acetyl-CoA dekarboxyliert.

4.5 Genetik

Trichomonaden besitzen, je nach Art 3-12 Chromosomen. *Trichomonas vaginalis* besitzt 6 Chromosomen, welche sich nach ihrer Größe in drei distinkte Klassen einteilen lassen, in Maxichromosomen, normale Chromosomen und Minichromosomen. Die drei Maxichromosomen haben etwa 5.700, 4.700 und 3.500 kbp. Die zwei mittelgroßen Chromosomen haben ungefähr 1.200 kbp bzw. 1.100 kbp und das eine Minichromosom hat 75 kbp. Die Tatsache, dass dieselbe Chromosomen-Anzahl und -Größe in

Hydrogenosomen

Bei den Hydrogenomsomen handelt es sich um bis zu 1 µm große, von zwei Membranen umgebene, elektronendichte Organellen. Sie haben keine Cristae und keine Cytochrome. Die Hauptfunktion der Hydrogenosomen ist die oxidative Dekarboxylierung von Pyruvat zu Acetyl-CoA. Dies geschieht durch einen Signalweg, der an die ATP-Produktion gekoppelt ist und mit einem Ferredoxin-vermittelten Elektronentransport, welcher zur Produktion von molekularem Wasserstoff führt, verbunden ist. Die Endprodukte des hydrogenosomalen Metabolismus sind Azetat, H_2 und CO_2. Das Schlüsselenzym ist die Pyruvat-Ferredoxin-Oxidoreductase (PFOR), ein Eisen-Schwefel-Protein, welches die Umwandlung von Pyruvat in Acetyl-CoA katalysiert. Im nächsten Schritt wird der CoA-Teil von der Azetat-Succinat-CoA-Transferase an das Succinat übertragen und Azetat wird als Endprodukt frei. Das Succinyl-CoA dient dann als Substrat für eine durch die Succinat-Thiokinase katalysierte Reaktion, bei der ATP frei wird, und das CoA wird in der PFOR-Reaktion wiederverwertet. Die Proteine der Hydrogenosomen werden im Zellplasma an freien Polyribosomen gebildet und dann in das Innere des Organells transportiert (KULDA 1999; MÜLLER 1990).

Hydrogenosomen finden sich in einer ganzen Reihe unterschiedlicher anaerober Protozoen, allerdings konnten sie noch nie in mehrzelligen Organismen nachgewiesen werden. Vermutlich sind Hydrogenosomen während der Evolution mehrmals und unabhängig voneinander als Anpassung an anaerobe Habitate entstanden (HACKSTEIN et al. 1999). Es scheint wahrscheinlich, dass es sich bei den Hydrogenosomen um umgewandelte Mitochondrien handelt, bzw. dass sich Hydrogenosomen und Mitochondrien aus einem gemeinsamen Vorfahren entwickelt haben, welcher sowohl unter aeroben als auch unter anaeroben Bedingungen funktionierte (BRADLEY et al. 1997; BUI et al. 1996). Hydrogenosomen verfügen, so wie auch die Mitochondrien, über Protonenpumpen, welche Protonen aus dem Inneren des Organells in das Zellplasma pumpen, sie funktionieren aber geradezu umgedreht wie Mitochondrien – sie verlieren ihre Funktion in Anwesenheit von Sauerstoff. Sie produzieren Wasserstoff mit Hilfe des Enzyms Hydrogenase, welche nur unter strikt ananeroben Bedingungen arbeiten, d.h. Protonen zu Wasserstoff reduzieren und als Gas abgeben kann. Durch diesen Protonenverbrauch entsteht zwischen der Matrix und dem Zellplasma ein Protonengradient, der zur Energiegewinnung in Form von ATP genutzt werden kann. Außerdem besitzen die meisten Hydrogenosomen im Gegensatz zu den Mitochondrien keine eigenen DNA. Eine Ausnahme stellen jene des Ciliaten *Nyctotherus ovalis*, der im Darm von Schaben lebt, dar (KULDA 1999).

Protozoen mit Hydrogenosomen sind erheblich am natürlichen Treibhauseffekt beteiligt, denn sie produzieren (im Schlamm, im Darm oder im Pansen) erhebliche Mengen an Wasserstoff – und dieser wird von den Methanbakterien zu Methan umgesetzt. Methan ist eines der wichtigsten Treibhausgase.

15 verschiedenen *T. vaginalis* Isolaten aus unterschiedlichen geographischen Regionen festgestellt werden konnte, spricht für einen hochkonservierten Karyotyp in der Gattung *Trichomonas* (LEKHER & ALDERETE 1999). *T. tenax* besitzt nur 3 Chromosomen. Wie bei anderen Protozoen kondensieren bei *T. vaginalis* die Chromosomen während der Kernteilung nicht.

Die Größe und die Ploidie des Genoms von *T. vaginalis* sind noch nicht restlos geklärt, vermutlich aber sind Trichomonaden fast während des gesamten Zellzyklus haploid. Das 18S rRNA-Gen von *T. vaginalis*, sowie auch der anderen *Trichomonas*-Arten, ist etwa 1500 Nukleotide lang und liegt somit im Durchschnitt der bis jetzt bekannten 18S rRNA-Gene.

5 Die Trichomonose

Trichomonas vaginalis ist der Erreger der Trichomonose und ist somit von großer medizinischer, aber auch sozialökonomischer Bedeutung. Die Trichomonose ist die häufigste Geschlechtskrankheit überhaupt und stellt auch in Mitteleuropa ein wichtiges Gesundheitsproblem dar. Da eine Infektion mit *T. vaginalis* meist nach einer akuten Phase in eine chronische Phase übergeht oder überhaupt, und zwar vor allen Dingen beim Mann, asymptomatisch verläuft, kann sie oft jahrelang undiagnostiziert bleiben, was für die Verbreitung eine ganz wesentliche Rolle spielt. Offenbar sind alle klinischen Isolate von *T. vaginalis* in der Lage, eine Infektion und in der Folge eine Krankheit zu verursachen.

Auch wenn die Trichomonose keine lebensbedrohende Krankheit darstellt, so ist eine Infektion mit *T. vaginalis* für die Betroffenen eine hohe Belastung, die das Wohlbefinden und das Sexualleben der Betroffenen schwer beeinträchtigt. Die Trichomonose kann zudem mit schweren Komplikationen in der Schwangerschaft assoziiert sein, es gibt Hinweise darauf, dass es infolge einer Trichomonose zu einem Einreißen der Plazenta kommen kann. Auch das Risiko einer Frühgeburt scheint deutlich erhöht und Kinder, die aus einer mit einer *T. vaginalis*-Infektion koinzidierten Schwangerschaft hervorgehen, haben oft ein auffallend niedriges Geburtsgewicht (COTCH et al. 1997). Außerdem scheint ein Zusammenhang zwischen

Trichomonose und dem Auftreten von Eierstockkrebs zu bestehen. In seltenen Fällen kann eine fulminante Infektion mit *T. vaginalis* zur Sterilität führen, diese scheint jedoch nur temporär zu sein (EL-SHAZLY et al. 2001). Darüber hinaus kann eine *T. vaginalis*-Infektion das Risiko einer HIV-Infektion erhöhen, vermutlich indem eine Trichomonose lokale Ansammlungen von HIV infizierten oder HIV infizierbaren Zellen, wie Lymphozyten und Makrophagen bedingt (LAGA et al. 1993; SORVILLO et al. 2001).

Der Mensch ist der einzige natürliche Wirt von *T. vaginalis*. Allerdings lässt sich *T. vaginalis* nach experimenteller Infektion in Mäusen züchten – und zwar sowohl im Genitaltrakt als auch im Peritoneum.

5.1 Epidemiologie

Die Trichomonose ist die häufigste Geschlechtskrankheit überhaupt, die weltweite Inzidenz liegt zwischen 19-47 %. Im Jahr 1999 gab es laut Schätzungen der WHO 173 Millionen neue Fälle weltweit, etwa 11 Millionen davon in West-Europa. Die Regionen mit der höchsten Prävalenz sind Südost-Asien und Afrika südlich der Sahara. Zwar sind Männer gleichermaßen infiziert wie Frauen und fungieren zumeist als „Überträger" für die Trichomonose, jedoch verläuft die Infektion beim Mann in der Regel asymptomatisch. Die Krankheit tritt vor allem bei Frauen ab der Pubertät bis zur Menopause auf, mit einem Inzidenz-Maximum zwischen 20 und 30 Jahren, was in Zusammenhang mit der maximalen sexuellen Aktivität steht. Risikogruppen sind Prostituierte und Menschen mit mehreren Sexualpartnern. In Europa sind etwa 10-20 % der Bevölkerung in sexuell aktiven Altersgruppen mit *Trichomonas vaginalis* infiziert (ASPÖCK 1994). Statistisch gesehen kann ein Zusammenhang zwischen der Inzidenz der Trichomonose und einem niedrigen sozial-ökonomischen Niveau, niedrigem Hygienestatus und niedriger Bildung hergestellt werden. Außerdem tritt *T. vaginalis* nach starker Vermehrung bestimmter Bakterien der Scheidenflora besonders gehäuft auf. Dies liegt zumeist an einem veränderten Milieu in der Scheide, wie es etwa durch hormonelle Schwankungen (Anti-Baby-Pille oder Schwangerschaft) zustande kommt. Dementsprechend kommt es bei Frauen mit Einsetzen des Klimakteriums meist zu einer spontanen Ausheilung der Krankheit. Die tatsächliche Anzahl der mit *T. vaginalis* Infizierten ist sehr schwer zu schätzen, da auch bei der Frau bis zu 25-50 % der Fälle asymptomatisch verlaufen.

Der Infektionsmodus ist rein venerisch, d.h. die Infektion erfolgt beim Geschlechtsverkehr durch direkte Übertragung von Trophozoiten von einem Partner auf den anderen. Theoretisch ist auch eine Übertragung durch kontaminierte Gegenstände wie Wäsche oder Handtücher möglich, wenn diese von zwei Personen unmittelbar nacheinander benützt werden. Eine Infektion im Schwimmbad oder in anderen Bädern kann vollkommen ausgeschlossen werden, da Trichomonaden im Badewasser nicht überlebensfähig sind. Allerdings kann es zu einer Infektion des Neugeborenen während der Geburt kommen.

5.2 Symptomatik und klinisches Bild

Trichomonas vaginalis besiedelt die Schleimhaut-Oberflächen des menschlichen Urogenitaltraktes. Bei der Frau sind vor allem die Vagina und der Gebärmutterhals betroffen. In weiterer Folge kommt es in etwa 75-90 % auch zu einem Befall der Harnröhre – Harnblase und Uterus sind nur in ganz seltenen Fällen invilviert. Beim Mann leben die Trichomonaden unter der Vorhaut, in der Harnröhre und in der Prostata. Während es allerdings bei der Frau in der Mehrzahl der Fälle zu erheblicher Irritation und einer oft fulminanten Vaginitis kommt, verläuft die Infektion beim Mann zumeist ohne Symptome, es kann jedoch in seltenen Fällen zu einer Harnwegsentzündung und Prostatitis kommen.

Bei der Frau beträgt die Inkubationszeit zumeist unter 10 Tage. Die ersten Symptome sind ein häufiger Harndrang, ein Brennen beim Wasserlassen und ein starker Juckreiz im Vaginalbereich. Einige Patientinnen klagen über Dyspareunie und postkoitale Blutungen. Nach einer Akutphase geht die Krankheit, wenn keine Therapie erfolgt, normalerweise in eine chronische Phase über, bei der die Symptome sehr viel schwächer ausgeprägt sind und oft nicht mehr bemerkt werden.

Das klinische Bild umfasst eine wunde und oft stark gerötete Vulva und eine gerötete und ödematöse Vagina. Charakteristisch für eine Infektion mit *T. vaginalis* ist ein schaumiger, übelriechender, grünlich-gelber Ausfluss (Fluor vaginalis) und der sogenannte Erdbeer-Gebärmutterhals, welcher aus punktförmigen haemorrhagischen Läsionen besteht. Zumeist sind die Leukozyten-Zahl und der pH-Wert in der Vagina auffallend erhöht (der normale pH-Wert der Vagina ist 4,5 – also im sauren Bereich, und dies ist eine wichtige Voraussetzung für eine normale Vaginalflora). Es kommt also insgesamt zu einer drastischen Veränderung des Scheiden-Milieus (PETRIN et al. 1998).

In vielen Fällen sind die Symptomatik und das klinische Bild aber recht unspezifisch und können leicht mit jenen durch andere Geschlechtskrankheiten hervorgerufenen verwechselt werden. Der typische Erdbeer-Gebär-

mutterhals etwa wird nur in 2 % der Fälle und der schaumige Ausfluss nur bei etwa 12 % der Patientinnen beobachtet. Eine zuverlässige Diagnose beruht daher ausschließlich auf der Labordiagnostik.

5.3 Pathomechanismus

Trichomonaden sind rein extrazelluläre Parasiten. Der genaue Pathomechanismus ist noch immer nicht restlos geklärt. Wichtige Faktoren sind die Zell-Zell-Adhäsion, die Hämolyse und die Exkretion löslicher Faktoren, wie der Proteinasen oder des cell-detaching Factors (CDF). Auch die Interaktion von *Trichomonas vaginalis* mit der Scheidenflora spielt ein durchaus wichtige Rolle. Darüber hinaus ist *T. vaginalis*, wie zahlreiche andere Protozoen in der Lage, dem Immunsystem des Wirtes durch verschiedene Evasionsmechanismen zu entkommen (FIORI et al. 1999).

Ein entscheidender Schritt in der Pathogenese der Trichomonose ist das Anheften der Trichomonaden an die Epithelzellen. *T. vaginalis* lagert sich mit der Seite, welche der undulierenden Membran gegenüberliegt an die Epithelzellen an. Dieses Anlagern ist abhängig von der Temperatur, dem pH-Wert und von der Dauer des Kontaktes. In vitro konnte gezeigt werden, dass *T. vaginalis* eine besondere Affinität für vaginale Epithelzellen hat (ALDERETE & GARZA 1985). Die Adhäsion ist durch die vier Adhäsionsproteine AP65, AP51, AP33 und AP23 gesteuert. Weiters scheinen bestimmte Cystein-Proteinasen in die Adhäsion involviert zu sein, und das Vorhandensein von Oberflächen-Karbohydraten (D-Laktose und N-Acetyl-D-Glukosamin) scheint direkt mit der Virulenz zu korrelieren (PETRIN et al. 1998).

Die *T. vaginalis* Hämolyse geht in drei Schritten vor sich, zuerst interagiert ein spezifischer Ligand-Rezeptor und ermöglicht das Anheften von *Trichomonas* an den Erythrozyten. Dann werden Perforin-artige Proteine, möglicherweise Cystein-Proteinasen, welche Poren in die Erythrozyten-Membran machen, entlassen und der Parasit löst sich vom Erythrozyten ab. Der Erythrozyt zerfällt und wird phagozytiert (PETRIN et al. 1998). Die Vaginalschleimhaut ist ein nährstoffarmes Milieu für Mikroorganismen. Da den Trichomonaden die Fähigkeit, Lipide zu synthetisieren fehlt, sind vermutlich Erythrozyten die Hauptquelle für Fettsäuren, welche der Parasit zum Leben braucht. Außerdem beziehen sie aus den Erythrozyten auch das essentielle Eisen. Die Hämolyse ist Ca^{2+}- und temperaturabhängig und es konnte gezeigt werden, dass die hämolytische Aktivität von *T. vaginalis* bei einem pH-Wert von 4,5 (also dem normalen Vaginal-pH) am größten ist (LEHKER et al. 1990).

Eine ganze Reihe zytopathischer Veränderungen wird durch Substanzen, welche vom Parasiten an die Umwelt abgeben werden, ausgelöst. *T. vaginalis* besitzt zwischen 11 und 23 verschiedene Cystein-Proteinase-Aktivitäten, von denen die meisten lysosomal sind. Es wurde aber auch über kontaktunabhängige Pathomechanismen berichtet, und diese konnten schon in den frühen 40er Jahren beobachtet werden (HOGUE 1943). Es konnte gezeigt werden, dass Epithel-Zellen welche einem Trichomonaden-freien Medium ausgesetzt werden, sich abrunden und vom Kulturflaschenboden ablösen. Hier spielen vermutlich verschiedene extrazelluläre Zytotoxine, wie CDF, ein 200 kDa Glykoprotein, eine wichtige Rolle (GARBER et al. 1989). Die CDF-Produktion wird vom Östrogen-Spiegel gesteuert und dies könnte erklären, warum die Symptome während der Menses schlimmer werden (GARBER et al. 1991).

Neben der direkten Pathogenität von *T. vaginalis*, scheinen auch dessen Interaktionen mit der Scheidenflora, und zwar vor allem mit *Lactobacillus acidophilus*, eine wichtige Rolle für den Krankheitsverlauf zu spielen. Bei massiver Vermehrung der Trichomonaden kommt es durch die großen Mengen freiwerdender Stoffwechselprodukte zu einer Reduktion oder überhaupt dem Verschwinden von *L. acidophilus* und einer Zunahme der anaeroben Bakterien. Oft wird eine *Trichomonas vaginalis*-Infektion außerdem von einer *Candida*-Infektion begleitet und darüber hinaus scheint eine Assoziation zwischen einer *Trichomonas vaginalis*- und einer *Mycoplasma hominis*-Infektion zu bestehen (VAN BELKUM et al. 2001; PETRIN et al. 1998).

Schließlich kann *Trichomonas vaginalis*, wie zahlreiche andere Parasiten, die Immunantwort des Wirtes modulieren. Beispielsweise können bestimmte Cystein-Proteinasen von *T. vaginalis* humane IgG und IgA-Antikörper degradieren.

5.4 Diagnostik

Bereits die Symptomatik und das klinische Bild können ein wichtiger Hinweis auf das Vorliegen einer Infektion mit *Trichomonas vaginalis* sein, allerdings können diese auch äußerst unspezifisch sein – die Labordiagnostik ist also bei der Trichomonose von allergrößter Bedeutung und hier steht der direkte Nachweis des Parasiten im Abstrich ganz klar im Mittelpunkt.

Die Diagnostik basiert immer noch, wie schon 1836 von DONNÉ vorgeschlagen, auf der mikroskopischen Nativuntersuchung von Vaginal- oder Zervikal-Sekret. Der

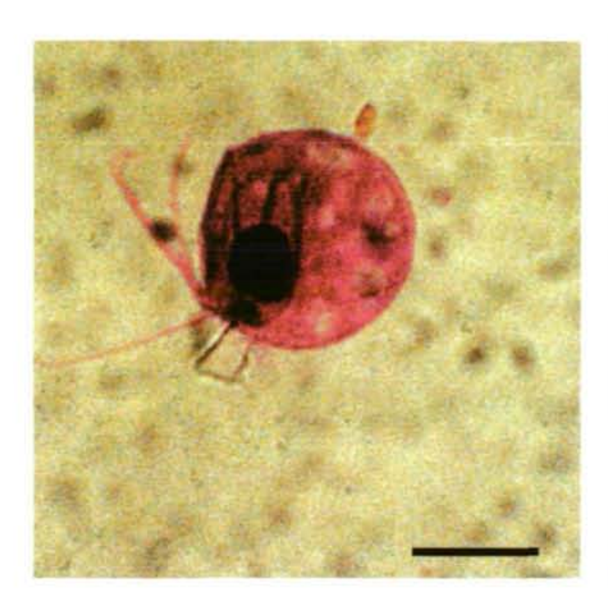
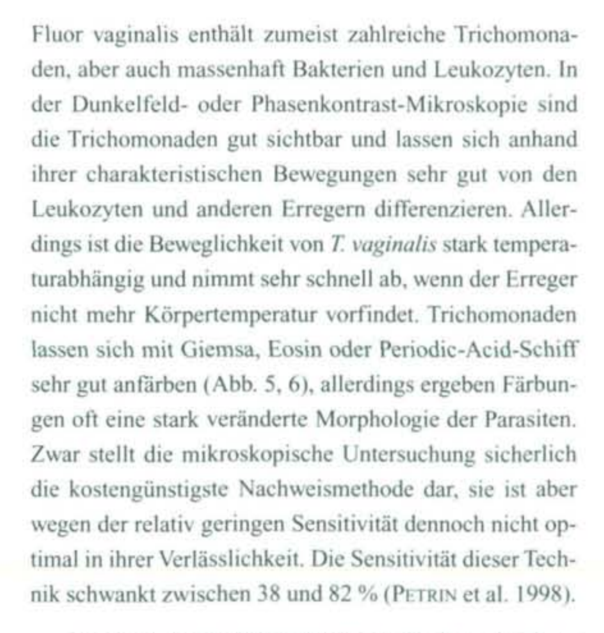


Abb. 5: *Trichomonas vaginalis*. Eosin-Färbung. Messbarren: 10 µm (Orig.).



Abb. 6: *Trichomonas vaginalis*. GIEMSA - Färbung (aus MÜLLER & BAKER 1990).



Fluor vaginalis enthält zumeist zahlreiche Trichomonaden, aber auch massenhaft Bakterien und Leukozyten. In der Dunkelfeld- oder Phasenkontrast-Mikroskopie sind die Trichomonaden gut sichtbar und lassen sich anhand ihrer charakteristischen Bewegungen sehr gut von den Leukozyten und anderen Erregern differenzieren. Allerdings ist die Beweglichkeit von *T. vaginalis* stark temperaturabhängig und nimmt sehr schnell ab, wenn der Erreger nicht mehr Körpertemperatur vorfindet. Trichomonaden lassen sich mit Giemsa, Eosin oder Periodic-Acid-Schiff sehr gut anfärben (Abb. 5, 6), allerdings ergeben Färbungen oft eine stark veränderte Morphologie der Parasiten. Zwar stellt die mikroskopische Untersuchung sicherlich die kostengünstigste Nachweismethode dar, sie ist aber wegen der relativ geringen Sensitivität dennoch nicht optimal in ihrer Verlässlichkeit. Die Sensitivität dieser Technik schwankt zwischen 38 und 82 % (PETRIN et al. 1998).

Der Gold-Standard zum Nachweis von *T. vaginalis* ist die Kultur in Diamonds-Medium, bereits 300-500 Trichomonaden/ml ergeben ein positives Ergebnis. Trichomonaden können außerdem auf einer Reihe von humaner Zelllinien gezüchtet werden. Der große Nachteil der Kultur liegt in der Zeit – es braucht zumeist eine Inkubationszeit von 2-7 Tagen, bis sich die Trichomonaden ausreichend vermehrt haben. Um eine Kombination dieser beiden Methoden zu ermöglichen, wurde das sogenannte „InPouch"-System entwickelt, welches aus einem zweikammerigen Beutel besteht, und somit sowohl die unmittelbare Untersuchung eines Ausstriches, als auch eine gleichzeitige Kultur ermöglicht (OHLEMEYER et al. 1998).

Die Serologie spielt beim Nachweis von *T. vaginalis* eine ganz untergeordnete Rolle, da aufgrund des noch lange nach erfolgreicher Behandlung hohen Anti-*Trichomonas*-Antikörperspiegels im Serum nicht zwischen einer derzeitigen und einer bereits ausgeheilten Infektion unterschieden werden kann.

Vielversprechend scheinen der direkte Nachweis von *T. vaginalis*-Antigenen in klinischen Proben mittels monoklonaler Antikörpern und der Nachweis von Parasiten-DNA mittels Hybridisierung oder PCR. Kürzlich wurde eine PCR zum Nachweis von *T. vaginalis* in klinischen Proben entwickelt, welche eine über 97%ige Sensitivität und Spezifität aufweist und somit ähnlich zuverlässig ist wie die Kultur, jedoch einen enormen Zeitvorteil bringt (JORDAN et al. 2001).

5.5 Therapie

Das Therapeutikum der Wahl für die Behandlung einer Trichomonose ist nach wie vor das Metronidazol, welches in den 50er Jahren entwickelt wurde (siehe Kasten p. 157). Metronidazol wird oral verabreicht und wird sehr gut von allen Schleimhäuten absorbiert. In den meisten Fällen wird Metronidazol auch gut vertragen, bekannte Nebeneffekte sind Anorexie, Nausea und ein metallischer Geschmack. Besonders zu beachten ist, dass nicht nur der infizierte Patient, sondern auch alle Sexualpartner mitbehandelt werden müssen, um einer Reinfektion vorzubeugen. Außerdem sollte der Geschlechtsverkehr für die Dauer der Behandlung unterlassen werden. Nur dann kann eine vollkommene Ausheilung der Krankheit erzielt werden

(GULMEZOGLU & GARNER 1998; HARDER et al. 2001).

Kultivierung von Trichomonaden unter subletalen Konzentrationen von Metronidazol führt zur Resistenz. Metronidazol-resistente Stämme von *Trichomonas vaginalis* sind bereits bekannt (KULDA 1999). In diesen Fällen kann aber oft durch eine erhöhte Dosis Abhilfe geschaffen werden. Derzeit steht kein anderer Wirkstoff vergleichbarer Effektivität zur Verfügung. Als Alternativ-Therapie kann eine Kombination aus Tinidazol, einem anderen 5-Nitroimidazol, und Paromomycin eingesetzt werden (NYIRJESY 1999). Es gibt Hinweise darauf, dass auch Dialkylperoxide äußerst wirksam gegen *T. vaginalis* sind (CAMUZAT-DEDENIS et al. 2001).

Bei schwangeren Frauen wird eine Therapie mit lokal appliziertem Clotrimazol empfohlen. Metronidazol ist plazentagängig und darf wegen seines mutagenen Potentials, auch wenn bis heute keine tatsächlich auf Metronidazol zurückzuführenden Geburtsschäden bekannt sind, nicht im ersten Schwangerschaftstrimester eingesetzt werden (PETRIN et al. 1998). Bei neonataler Trichomonose sollte überhaupt auf eine Behandlung verzichtet werden, da diese zumeist von selbst verschwindet, wenn etwa 3-6 Wochen nach der Geburt der Spiegel der mütterlichen Östrogene im Blut des Neugeborenen absinkt.

5.6 Impfung und Immunität

Derzeit gibt es keine Impfung gegen die Trichomonose, und es ist aufgrund der Komplexität der Parasit-Wirt Wechselwirkungen auch sehr unwahrscheinlich, dass in naher Zukunft eine Impfung zur Verfügung stehen wird. Eine einmal durchgestandene *Trichomonas vaginalis*-Infektion führt nicht zu protektiver Immunität – konsekutive Infektionen mit *T. vaginalis* sind also durchaus möglich. Auch wenn Patienten eine Immunantwort auf eine Infektion mit *T. vaginalis* zeigen und zirkulierende Antikörper aufweisen, so ist diese Antwort zumeist kurzlebig und gibt keinerlei Schutz vor einer erneuten Infektion. Allerdings kann bei Mäusen Immunität gegen eine vaginale Infektion mit *T. vaginalis* erreicht werden, wenn diesen zuvor lebende Trichomonaden subkutan injiziert werden (ABRAHAM et al. 1996).

Durchaus nicht alle Personen, die mit *T. vaginalis* in Kontakt kommen, entwickeln auch tatsächlich eine Trichomonose. Vielmehr verläuft die Infektion bei bis zu 25-50 % der Fälle ohne Symptome und heilt auch oft, vor allem beim Mann, von selbst wieder aus. *T. vaginalis* veranlasst humane Monozyten, Interleukin-8 zu produzieren, und diese IL-8 Produktion bedingt eine lokale Infiltration mit Neutrophilen und spielt somit vermutlich eine entscheidende Rolle bei der Resistenz gegenüber einer *T. vaginalis*-Infektion (BRENIER-PINCHART et al. 2001). Eine weitere bedeutsame Rolle spielt offenbar IgA. IgA ist das auf Schleimhäuten vorherrschende Immunglobulin und in etwa 80 % der Patienten kann *T. vaginalis*-spezifisches IgA im Vaginalsekret nachgewiesen werden. Allerdings besitzt *T. vaginalis* bis zu einem gewissen Grad die Fähigkeit, humane IgG und IgA-Antikörper zu degradieren.

Ein interessanter Aspekt bei der Trichomonose ist die Fähigkeit von *T. vaginalis*, dem Komplement-System des Wirtes zu entkommen. Zervikal- und Vaginal-Mukus sind frei von Komplement, und so stellt das Menstrualblut die einzige Komplement-Quelle in der Vagina dar. Interessanterweise ist ein wichtiger Faktor in der Komplement-Resistenz Eisen, wodurch der Parasit gerade während der Menses dem Komplement entkommen kann und so die Menses zwar zu einer drastischen Reduktion der Parasitenlast führten, die Infektion aber persistiert. Auch werden viele Virulenz-Faktoren von *T. vaginalis* über Eisen regu-

Metronidazol – der Erreger selbst hilft bei der Therapie

N
O_2N N CH_3
CH_2 — CH_2OH

Im Jahre 1959 entdeckte man, dass ein Derivat eines *Streptomyces*-Antibiotikums, des Azomycins, hochwirksam in der systemischen Behandlung der Trichomonose ist. Dieses Derivat war α, β-Hydroxyethyl-2-methyl-5-nitroimidazol, allgemein als Metronidazol bezeichnet. Interessanterweise sind Nitroimidazole nicht selbst effektiv gegen *Trichomonas vaginalis*, sondern ihre Stoffwechselprodukte sind es.

Metronidazol gelangt durch Diffusion in die Zelle und wird in den Hydrogenosomen von *T. vaginalis* aktiviert. Hier wird die Nitro-Gruppe der Substanz durch die Pyruvat-Ferredoxin-Oxidoreduktase anaerob reduziert, wodurch zytotoxische Nitro-Radikale als Zwischenprodukte entstehen. Diese brechen im Zellkern die DNA-Stränge auf und unterbinden somit schon nach einer Stunde die Zellteilung und die Motilität der Trichomonaden. Bereits nach 8 Stunden tritt der Zelltod ein. Es handelt sich hierbei also um einen hochwirksamen Mechanismus, den der Parasit selbst in Gang setzt (FREEMAN et al. 1997).

liert und dies trägt dazu bei, dass die Symptome der Trichomonose gerade während der Menses zunehmen (ALDERETE et al. 1995).

5.7 Prophylaxe

Die Trichomonose ist eine reine Geschlechtskrankheit, die Vorbeugungsmaßnahmen entsprechen also denen bei anderen venerischen Krankheiten. Die WHO empfiehlt die Benützung von Kondomen zur Verhinderung einer Infektion mit *Trichomonas vaginalis*. Der Ausbreitung der Trichomonose kann vor allem durch ein Senken der Infektionsdauer entgegengewirkt werden. Im Mittelpunkt stehen Aufklärungskampagnen, eine regelmäßige Kontrolle in Risikogruppen und selbstverständlich und in erster Linie die Behandlung aller Geschlechtspartner der Betroffenen.

6 Infektionen mit anderen Trichomonaden

Insgesamt können 5 Vertreter der Trichomonaden im Menschen parasitieren (Tab. 2). Aus der Gattung *Trichomonas* kommen neben *T. vaginalis* auch noch *T. tenax* und *T. hominis*, beide allerdings im Wesentlichen als harmlose Kommensalen, beim Menschen vor. *T. tenax*, mitunter auch als *T. buccalis* bezeichnet, besiedelt die menschliche Mundhöhle und zwar vor allem den Zahnschmelz und das Zahnfleisch, in seltenen Fällen auch die Nasopharyngeal-Region. Einige wenige Fälle von durch *T. tenax* verursachter pulmonaler Trichomonose sind beschrieben, allerdings nahezu ausschließlich bei Patienten mit einem zugrunde liegenden Lungenleiden, wie Bronchialkarzinom, Lungen-Abszess oder Bronchiektasie (OCKERT 1997; STRATAKIS et al. 1999). *T. hominis* lebt als Kommensale im Dickdarm, wird aber, und zwar vor allem bei Kindern, immer wieder mit Durchfällen in Zusammenhang gebracht (HENRY et al. 1995).

Auch ein Vertreter der Gattung *Pentatrichomonas*, nämlich *P. hominis*, parasitiert im Darmtrakt des Menschen und konnte auch schon im Respirationstrakt nachgewiesen werden. Es ist allerdings eher unwahrscheinlich, daß *P. hominis* auch pathologische Veränderungen hervorruft (OCKERT 1997).

Dientamoeba fragilis gehört auch in die Verwandtschaft der Trichomonaden und besiedelt das menschliche Colon und Caecum. Da *D. fragilis* unbegeißelt ist, wurde dieser Parasit früher zu den Amöben gezählt. Etwa 1-5 % der Bevölkerung sind von *D. fragilis* besiedelt. *D. fragilis* wurde früher für einen apathogenen Kommensalen gehalten, zahlreiche Studien aus jüngerer Zeit belegen allerdings seine potentielle Pathogenität. Die Symptomatik ist in der Regel die einer Gastroenteritis mit Durchfall, vermehrter Schleimabsonderung und abdominalen Beschwerden (DICKINSON et al. 2002).

Bei Tieren haben vor allem *Trichomonas gallinae*, der Erreger des mitunter in Taubenbeständen zu schweren Verlusten führenden „Gelben Kropfes" und *T. foetus*, der Erreger der Deckseuche, einer weitverbreiteten Ge-

Tab. 2: In der Parasitologie bedeutsame Trichomonaden (modifiziert nach MEHLHORN & PIEKARSKI 1998).

Familie	Art	Größe in µm	Wirt	Organ	pathogen
Monocercomonadidae	*Monocercus ruminantium*	12-14	Wiederkäuer	Rumen	–
	Histomonas meleagridis	8-20	Hühnervögel	Caecum, Leber	+
	Dientamoeba fragilis	6-12	Mensch	Colon, Caecum	?
Trichomonadidae	*Trichomonas vaginalis*	10-25	Mensch	Urogenitalsystem	+
	T. hominis	5-20	Mensch	Darm	?
	T. tenax	5-16	Mensch	Mund	?
	T. gallinae	6-18	Hühnervögel	Kopfdarm	+
	Tetratrichomonas ovis	6-9	Schafe	Rumen, Caecum	–
	Tritrichomonas foetus	10-20	Rinder	Urogenitalsystem	+
	T. suis	8-16	Schweine	Dünndarm	–
	T. equi	11	Pferde	Caecum, Colon	+
	Pentatrichomonas hominis	8-20	Mensch	Dünndarm	–
	P. gallinarum	5-8	Vögel	Caecum	+

schlechtskrankheit bei Rindern, Bedeutung. Eine Infektion mit *T. foetus* führt bei Kühen zur Unfruchtbarkeit und bei tragenden Kühen zumeist zum Abortus, weshalb die Deckseuche mit großen wirtschaftlichen Verlusten verbunden ist. Obwohl *T. foetus* auch durch künstliche Besamung übertragen werden kann, hat diese Maßnahme doch dazu geführt, dass die Deckseuche in Mitteleuropa sehr selten geworden ist.

7 Zusammenfassung

Trichomonas vaginalis ist ein weltweit verbreiteter, begeißelter Einzeller, welcher als Erreger der Trichomonose von nicht unerheblicher humanmedizinischer Bedeutung ist. Die Trichomonose gilt als die häufigste Geschlechtskrankheit überhaupt. Die weltweite Zahl von jährlichen Neuinfektionen wird auf 170 Millionen geschätzt. Obwohl beide Geschlechter gleichermaßen infiziert werden, kommt es meist nur bei der Frau zu einer tatsächlichen Symptomatik.

Die Trichomonaden weisen, wie viele andere protozoische Parasiten, kein Zystenstadium auf. Die Trophozoiten sind begeißelt und haben eine tropfenförmige Gestalt mit einem rundlichen Vorderende und einem spitzen Hinterende. _T. vaginalis_ verfügt über fünf Geißeln und zeigt eine charakteristische zitternde Fortbewegung. Trichomonaden haben weder Mitochondrien noch Peroxisomen und wurden daher lange Zeit für ausgesprochen ursprüngliche Eukaryoten gehalten. Verschiedene Studien haben allerdings gezeigt, dass die metabolischen Organellen der Trichomonaden, die sogenannten Hydrogenosomen, vielmehr Abkömmlinge der Mitochondrien sind.

Schlüsselwörter: _Trichomonas_, Geschlechtskrankheiten, Protozoen, Flagellaten, Hydrogenosomen.

8 Anhang

8.1 Zitierte Literatur

ABONYI A. (1995): Examination of nonflagellate and flagellate round forms of *Trichomonas vaginalis* by transmission electron microscopy. — Appl. Parasitol. **36**: 303-310.

ABRAHAM M.C., DESJARDINS M., FILION L.G. & G.E. GARBER (1996): Inducible immunity to *Trichomonas vaginalis* in a mouse model of vaginal infection. — Infect. Immun. **64**: 3571-3575.

ALDERETE J.F. & G.E. GARZA (1985): Specific nature of *Trichomonas vaginalis* parasitism of host cell surfaces. — Infect. Immun. **50**: 701-708.

ALDERETE J.F., PROVENZANO D. & M.W. LEHKER (1995): Iron mediates *Trichomonas vaginalis* resistance to complement lysis. — Microb. Pathog. **19**: 93-103.

ARROYO R., GONZALEZ-ROBLES A., MARTINEZ-PALOMO A. & J.F. ALDERETE (1993): Signalling of *Trichomonas vaginalis* for amoeboid transformation and adhesion synthesis follows cytoadherence. — Mol. Microbiol. **7**: 299-309.

ASPÖCK H. (1994): Protozoen als Erreger von Krankheiten des Menschen: Übersicht und aktuelle Probleme in Mitteleuropa. — Kataloge OÖ. Landesmuseum N. F. **71**: 219-266.

VAN BELKUM A., VAN DER SCHEE C., VAN DER MEIJDEN W.I., VERBRUGH H.A. & H.J. SLUITERS (2001): A clinical study on the association of *Trichomonas vaginalis* and *Mycoplasma hominis* infections in women attending a sexually transmitted disease (STD) outpatient clinic. — FEMS Immunol. Med. Microbiol. **32**: 27-32.

BRADLEY P.J., LAHTI C.J., PLUMPER E. & P.J. JOHNSON (1997): Targeting and translocation of proteins into the hydrogenosome of the protist *Trichomonas*: similarities with mitochondrial protein import. — EMBO J. **16**: 3484-3493.

BRENIER-PINCHART M.P., PELLOUX H., DEROUICH-GUERGOUR D. & P. AMBROISE-THOMAS (2001): Chemokines in host-protozoan-parasite interactions. — Trends Parasitol. **17**: 292-296.

BUI E.T., BRADLEY P.J. & P.J. JOHNSON (1996): A common evolutionary origin for mitochondria and hydrogenosomes. — Proc. Natl. Acad. Sci. U S A **93**: 9651-9656.

BÜTSCHLI O. (1883-1887): Erster Band. Protozoa. II. Abtheilung: Mastigophora. — In: BRONN H.G. (Hrsg): Klassen und Ordnungen des Thierreiches. Winter'sche Verlagshandlung, Leipzig: 617-1097.

CAMPBELL W.C. (2001): A historic photomicrograph of a parasite (*Trichomonas vaginalis*). — Trends Parasitol. **17**: 499-500.

CAMUZAT-DEDENIS B., PROVOT O., COINTEAUX L., PERROUX V., BERRIEN J.F., BORIES C., LOISEAU P.M. & J. MAYRARGUE (2001): Synthesis and in vitro Trichomonacidal activities of some new dialkylperoxides and 1,2,4-trioxanes. — Eur. J. Med. Chem. **36**: 837-842.

CAVALIER-SMITH T. (1987): Eukaryotes with no mitochondria. — Nature **326**: 332-333.

CAVALIER-SMITH T. (1998): A revised six-kingdom system of life. — Biol. Rev. Camb. Philos. Soc. **73**: 203-66.

COSAR C. & L. JULOU (1959): Activity of 1-(2'-hydroxyethyl)-2-methyl-5-nitroimidazole (8823 RP) against experimental *Trichomonas vaginalis* infection. — Ann. Inst. Past. **96**: 238-241.

COTCH M.F., PASTOREK J.G. 2nd, NUGENT R.P., HILLIER S.L., GIBBS R.S., MARTIN D.H., ESCHENBACH D.A., EDELMAN R., CAREY J.C., REGAN J.A., KROHN M.A., KLEBANOFF M.A., RAO A.V. & G.G. RHOADS (1997): *Trichomonas vaginalis* associated with low birth weight and preterm delivery. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. — Sex. Transm.

Dis. **24**: 353-360.

DELGADO-VISCOGLIOSI P., VISCOGLIOSI E., GERBOD D., KULDA J., SOGIN M.L. & V.P. EDGCOMB (2000): Molecular phylogeny of parabasalids based on small subunit rRNA sequences, with emphasis on the Trichomonadinae subfamily. — J. Eukaryot. Microbiol. **47**: 70-75.

DICKINSON E.C., COHEN M.A. & M.K. SCHLENKER (2002): *Dientamoeba fragilis*: a significant pathogen. — Am. J. Emerg. Med. **20**: 62-63.

DONNÉ A. (1844): Cours de microscopie complémentaire des études médicales, anatomie microscopique et physiologie des fluides de l'économie. — J. B. Bailliére, Paris: 1-550.

EL-SHAZLY A.M., EL-NAGGAR H.M., SOLIMAN M., EL-NEGERI M., EL-NEMR H.E., HANDOUSA A.E. & T.A. MORSY (2001): A study on *Trichomonas vaginalis* and female infertility. — J. Egypt. Soc. Parasitol. **31**: 545-553.

EMBLEY T.M. & R.P. HIRT (1998): Early branching eukaryotes? — Curr. Opin. Genet. Dev. **8**: 624-629.

FIORI P.L., RAPPELLI P. & M.F. ADDIS (1999): The flagellated parasite *Trichomonas vaginalis*: new insights into cytopathogenicity mechanisms. — Microbes Infect. **1**: 149-156.

FREEMAN C.D., KLUTMAN N.E. & K.C. LAMP (1997): Metronidazole. A therapeutic review and update. — Drugs **54**: 679-708.

GARBER G.E., LEMCHUK-FAVEL L.T. & W.R. BOWIE (1989): Isolation of a cell-detaching factor of *Trichomonas vaginalis*. — J. Clin. Microbiol. **27**: 1548-1553.

GARBER G.E., LEMCHUK-FAVEL L.T. & G. ROUSSEAU (1991): Effect of beta-estradiol on production of the cell-detaching factor of *Trichomonas vaginalis*. — J. Clin. Microbiol. **29**: 1847-1849.

GULMEZOGLU A.M. & P. GARNER (1998): Trichomoniasis treatment in women: a systematic review. — Trop. Med. Int. Health **3**: 553-558.

GUNDERSON J., HINKLE G., LEIPE D., MORRISON H.G., STICKEL S.K., ODELSON D.A., BREZNAK J.A., NERAD T.A., MULLER M. & M.L. SOGIN (1995): Phylogeny of trichomonads inferred from small-subunit rRNA sequences. — J. Eukaryot. Microbiol. **42**: 411-415.

HACKSTEIN J.H., AKHMANOVA A., BOXMA B., HARHANGI H.R. & F.G. VONCKEN (1999): Hydrogenosomes: eukaryotic adaptations to anaerobic environments. — Trends Microbiol. **7**: 441-447.

HAECKEL E. (1899-1904): Kunstformen der Natur. — Verlag des Bibliographischen Instituts, Leipzig, Wien: 1-279.

HAMPL V., VANACOVA S., KULDA J. & J. FLEGR (2001): Concordance between genetic relatedness and phenotypic similarities of *Trichomonas vaginalis* strains. — BMC Evol. Biol. **1**: 11.

HARDER A., GREIF G. & A. HABERKORN (2001): Chemotherapeutic approaches to protozoa: *Giardia*, *Trichomonas* and *Entamoeba* — current level of knowledge and outlook. — Parasitol. Res. **87**: 785-786.

HENRY M.C., ALARY M., DESMET P., GERNIERS M., MUTETEKE D., NKU I., MUTOMBO L. & P. PIOT (1995): Community survey of diarrhoea in children under 5 years in Kinshasa, Zaire. — Ann. Soc. Belg. Med. Trop. **75**: 105-114.

HOGUE M.J. (1943): The effect of *Trichomonas vaginalis* on tissue culture cells. — Am. J. Hyg. **37**: 142-152.

JORDAN J.A., LOWERY D. & M. TRUCCO (2001): TaqMan-based detection of *Trichomonas vaginalis* DNA from female genital specimens. — J. Clin. Microbiol. **39**: 3819-3822.

KULDA J. (1999): Trichomonads, hydrogenosomes and drug resistance. — Int. J. Parasitol. **29**: 199-212.

LAGA M., MANOKA A., KIVUVU M., MALELE B., TULIZA M., NZILA N., GOEMAN J., BEHETS F., BATTER V. & M. ALARY (1993): Non-ulcerative sexually transmitted diseases as risk factors for HIV-1 transmission in women: results from a cohort study. — AIDS **7**: 95-102.

LEHKER M.W. & J.F. ALDERETE (1999): Resolution of six chromosomes of *Trichomonas vaginalis* and conservation of size and number among isolates. — J. Parasitol. **85**: 976-979.

LEHKER M.W., CHANG T.H., DAILEY D.C. & J.F. ALDERETE (1990): Specific erythrocyte binding is an additional nutrient acquisition system for *Trichomonas vaginalis*. — J. Exp. Med. **171**: 2165-2170.

MULLER R. & J.R. BAKER (1990): Medical Parasitology. — J.B. Lippincott. Philadephia: 1-168.

MÜLLER M. (1990): Biochemistry of *Trichomonas vaginalis*. — In: HONIGBERG B.M. (Ed.): Trichomonads parasitic in Humans. Springer Verlag: 53-83.

NYIRJESY P. (1999): Managing resistant *Trichomonas* vaginitis. — Curr. Infect. Dis. Rep. **1**: 389-392.

OCKERT G. (1997): *Retortamonas intestinalis* und andere apathogene oder fraglich pathogene Flagellaten der Verdauungswege. — In: HOFMANN F.: Infektiologie. Diagnostik, Therapie, Prophylaxe; Handbuch und Atlas für Klinik und Praxis. Ecomed. Landsberg/Lech.

OHLEMEYER C.L., HORNBERGER L.L., LYNCH D.A. & E.M. SWIERKOSZ (1998): Diagnosis of *Trichomonas vaginalis* in adolescent females: In Pouch TV culture versus wet-mount microscopy. — J. Adolesc. Health. **22**: 205-208.

PETRIN D., DELGATY K., BHATT R. & G. GARBER (1998): Clinical and microbiological aspects of *Trichomonas vaginalis*. — Clin. Microbiol. Rev. **11**: 300-317.

SORVILLO F., SMITH L., KERNDT P. & L. ASH (2001): *Trichomonas vaginalis*, HIV, and African-Americans. — Emerg. Infect. Dis. **7**: 927-932.

STRATAKIS D.F., LANG S.M., EICHENLAUB S., LOSCHER T., STEIN R. & R.M. HUBER (1999): Pulmonary trichomoniasis: diagnosis based on identification of irritation in bronchoalveolar lavage. — Pneumologie **53**: 617-619.

8.2 Weiterführende Literatur

GILLESPIE S.H. & P.M. HAWKEY (Eds.) (1995): Medical Para-

sitology. A Practical Approach. — Oxford: 1-295.

HONIGBERG B.M. (Ed.) (1989): Trichomonads Parasitic in Humans. — Springer Verlag, New York: 1-424.

LOWE G.H. (Ed.) (1978): The Trichomonads. — HMSO, London.

MEHLHORN H. & G. PIEKARSKI (1998): Grundriss der Parasitenkunde. 5. Auflage. — Gustav Fischer Verlag, Stuttgart: 1-516.

Anschrift der Verfasser:

Mag. Dr. Julia WALOCHNIK
Univ.-Prof. Dr. Horst ASPÖCK
Abteilung für Medizinische Parasitologie
Klinisches Institut für Hygiene der Universität
Kinderspitalgasse 15
A-1095 Wien
Austria
E-mail: julia.walochnik@univie.ac.at